



Scheda percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:

MALATTIA DI DARIER / RN0550

(Denominazione/codice di esenzione come da DGR 962/2017 (DPCM del 12 gennaio 2017)

vedi www.malattierare.toscana.it)

1. Definizione

La malattia di Darier (sinonimi Malattia di Darier-White, discheratosi follicolare) è un disturbo della cheratinizzazione a progressione lenta, clinicamente caratterizzata dalla presenza di papule ipercheratosiche di colorito dal roseo al marrone-rosso confluenti in placche, localizzate nelle aree seborroiche del volto, collo, tronco e alle grandi pieghe. Si tratta di una malattia familiare a trasmissione autosomica dominante. La patogenesi è riconducibile ad una mutazione a carico del gene ATP2A2 localizzato sul cromosoma 12, codificante per il canale del calcio SERCA 2, presente a livello del reticolo endoplasmatico di numerose cellule corporee, in grado di regolare il livello intracellulare di calcio.

2. Popolazione a cui rivolgersi (criteri di ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi. Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

CRITERIO EPIDEMIOLOGICO La prevalenza stimata è di circa 1/50.000. La malattia di Darier insorge tipicamente prima dei 20 anni, con picco intorno alla pubertà. La malattia non ha prevalenza di sesso e non sono note prevalenze di etnia. La familiarità per la malattia rappresenta un criterio di ingresso da considerare nel percorso diagnostico-terapeutico, in presenza di manifestazioni cliniche sospette.

CRITERIO CLINICO Clinicamente la malattia è caratterizzata dalla presenza papule ipercheratosiche, prevalentemente localizzate nelle aree seborroiche del volto, al collo, al tronco, alle grandi pieghe; le lesioni si presentano come chiazze o placche formate dalla confluenza di numerose papule intensamente eritematose, fissurate, maleodoranti e vegetanti. Le unghie sono fragili, mostrano solchi e fissurazioni longitudinali. Le lesioni sono frequentemente soggette a sovrainfezioni batteriche, micotiche e virali (da herpes simplex o herpes zoster).

La malattia è cronica e le lesioni cutanee tendono a persistere nel corso del tempo con un peggioramento durante l'estate. Anche i piccoli traumi meccanici (ad es. indumenti stretti, collane) possono determinare un peggioramento. Fattori scatenanti possono essere il calore, la sudorazione, l'esposizione solare prolungata e la frizione. Le modificazioni della sudorazione e della secrezione sebacea e di conseguenza i cambiamenti interessanti la flora batterica caratteristici dell'età adolescenziale possono giocare un ruolo nella genesi della malattia.



3. Criteri diagnostici

La diagnosi si basa sul sospetto clinico ed è confermata dall'esame istopatologico. La diagnosi di certezza è istologica, con il riscontro di acantolisi soprabasale, ipercheratosi e discheratosi (alterata maturazione dei cheratinociti) con formazione dei caratteristici "corpi rotondi".

ELEMENTI CLINICI

Cute: La lesione elementare è rappresentata da una piccola papula cheratosica, del diametro di 1-3 mm di colore brunastro o roseo, ricoperta da una squamo-crosta bruno-grigiastra aderente, che conferisce un aspetto ruvido e "sporco". Le papule tendono a confluire in placche, talora maleodoranti. Le lesioni sono localizzate a livello delle aree seborroiche del volto, cuoio capelluto, (regione retroauricolare e temporale, inserzione cuoio capelluto) orecchie, collo, ascelle, regione sternale, dorso, perineo e pieghe ascellari, addominali e inguinali.

Sono 6 le principali espressioni fenotipiche cutanee: localizzata, zosteriforme, lineare, segmentale, unilaterale, amartoma epidermico acantolitico discheratosico. Le forme lineare e segmentale sono estremamente rare e si ritiene derivino da un mosaicismo genetico. Si caratterizzano per la localizzazione delle lesioni confinate ad una limitata area corporea, in assenza talora di manifestazioni che si associno tipicamente alla forma classica della malattia.

In generale sono state attualmente riconosciute 2 forme di mosaicismo genetico, denominate di tipo 1 e di tipo 2. Il mosaicismo di tipo 1 è causato da una mutazione somatica eterozigote avvenuta presumibilmente nel periodo precoce dell'embriogenesi e caratterizzato, da un punto di vista fenotipico, dalla presenza di lesioni a distribuzione lineare, spesso unilaterali e disposte lungo il decorso delle linee di Blaschko, in assenza di ulteriori manifestazioni di malattia.

Il mosaicismo di tipo 2 sembra invece determinato da una perdita di eterozigosi per tali mutazioni ed è contraddistinta da un *background* di malattia di Darier variante classica, in cui si inseriscono aree localizzate di maggiore gravità.

Varianti cliniche più rare sono la vescicolo-bollosa e la forma in placche vegetanti, che possono creare delle difficoltà nella diagnosi differenziale con la malattia di Hailey-Hailey o il pemfigo vegetante; un'altra forma si associa alla comparsa di lesioni discromiche, con depigmentazione follicolare e/o papule e macule bianche.

In sede palmare e plantare sono presenti delle minuscole depressioni denominate "pits" che sono considerate patognomoniche. Talora si osserva un'ipercheratosi palmo-plantare filiforme o la presenza di macule purpuriche. Le lesioni cutanee distribuite a livello delle pieghe possono facilmente infettarsi per sovrapposizione batterica (*Stafilococco*) o micotica (*Trichophyton rubrum*, *Trichophyton tonsurans*) e in altre sedi anche per infezioni di natura virale (herpes virus, poxvirus).

Non è stato dimostrato alcun difetto immunitario specifico che spieghi questa suscettibilità. Potrebbe trattarsi di un problema locale legato alla cronica alterazione della barriera epidermica.

Mucose nel 20% circa dei pazienti si riscontrano lesioni papulose rosee o biancastre, confluenti, ombelicate, a livello della mucosa orale che nei casi più gravi possono indurre una sialoadenite ostruttiva maleodorante e dolorosa; tali lesioni possono essere presenti anche in sede esofagea o ano-genitale.



Annessi: nel 70% dei casi vi è interessamento ungueale con ispessimento e striatura della lamina, comparsa di bande longitudinali alternate rosse e bianche ed ipercheratosi subungueale associate a intaccature del margine libero dell'unghia. Talora è presente una pachionichia con unghie fragili e fissurate.

Neurologia: occasionale ritardo mentale lieve; aumento della prevalenza di convulsioni epilettiche; associazione con psicosi e disturbi affettivi.

ELEMENTI ISTOPATOLOGICI

Biopsia cutanea: istologicamente la malattia è caratterizzata dalla presenza di iperortocheratosi ed espressioni di acantolisi soprabasale con formazione di lacune che si estendono successivamente alle porzioni superficiali dell'epidermide. Nello strato spinoso si osserva una alterata differenziazione cheratinocitaria con cellule discheratosiche caratterizzate da citoplasma eosinofilo, nuclei picnotici ed aloni perinucleari (cosiddetti "corpi rotondi") mentre nello strato corneo e strato granuloso si documentano cellule di minori dimensioni con citoplasma eosinofilo e nuclei allungati (cosiddetti "grani"). Nel derma superficiale è presente un infiltrato linfocitario con rari granulociti eosinofili di lieve o moderata entità.

DATI LABORATORISTICI: Non richiesti

3a. Diagnosi Genetica

ELEMENTI GENETICI

Indagine genetica: mutazione gene ATP2A2 localizzato sul cromosoma 12q23-24.1, codificante per una ATPasi (SERCA2), proteina trasportatrice di calcio intracellulare. Il difetto riguarda sia la sintesi che l'organizzazione e maturazione del complesso tonofibrille-desmosoma. Le cellule cheratinizzano precocemente per questo a livello sovrabasale si verificano fessure, fenomeni di cheratinizzazione precoce o di discheratosi.

L'indagine genetica può essere utile in caso di quadro clinico e istopatologico dubbi a supporto del completamento diagnostico.

ULTERIORI ELEMENTI (NON ESSENZIALI PER LA DIAGNOSI)

Familiarità per la malattia

CONDIZIONI CLINICHE CORRELATE CON LA PATOLOGIA IN OGGETTO (DA NON CERTIFICARE)

La patologia si associa talora a coinvolgimento tiroideo, polmonare, corneale (fotofobia e annebbiamento Lagali N) cardiologica e genito-urinario. Inoltre attraverso l'anamnesi è importante valutare la presenza di altri eventuali sintomi associati ed effettuare visita specialistica. Le patologie neuropsichiatriche, ed in particolare i disturbi del tono dell'umore risultano più comuni rispetto alla popolazione generale, essendo presenti in circa il 20-30% dei pazienti (Dodiuk-Gad RP).



4. Criteri terapeutici

TERAPIE MEDICHE

Dal punto di vista terapeutico, le forme di lieve entità richiedono solamente l'applicazione locale di creme emollienti, mentre le forme gravi rispondono alla terapia con retinoidi topici (tazarotene) o sistemici (acitretina o isotretinoina).

Sono riportati *case reports* trattati efficacemente con tossina botulinica.

In caso di sovrainfezioni batteriche, micotiche o virali, è opportuno l'utilizzo di farmaci topici e/o sistemici specifici: antibiotici, antimicotici o antivirali.

Terapia	Dosaggio da utilizzare	Criteri per iniziare la terapia	Criteri per terminare la terapia
<i>Acitretina</i>	<i>0.4 mg/kg/die</i>	<i>Malattia refrattaria alle terapie topiche con sintomatologia persistente</i>	<i>Remissione clinica stabile</i>

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Acitretina è un medicinale sottoposto a monitoraggio AIFA. Il potenziale per una gravidanza deve essere valutato per tutte le pazienti di sesso femminile a cui è prescritto. Deve inoltre essere utilizzato un metodo contraccettivo efficace prima e durante il trattamento (almeno tre anni secondo le nuove normative dalla fine del trattamento).

INTERVENTI CHIRURGICI

PREMESSA/INTRODUZIONE

In caso di gravi forme di ipercheratosi o di formazioni ipertrofiche localizzate possono essere usati trattamenti come la dermoabrasione, la diatermocoagulazione, l'escissione chirurgica e terapie ablative mediante laser.

Tipo di intervento	Indicazioni
dermoabrasione, diatermocoagulazione, escissione chirurgica, laser chirurgico	Lesioni ipercheratosiche o ipertrofiche localizzate

INFORMAZIONI AGGIUNTIVE

Le strutture dermatologiche coinvolte nel percorso sono dotate di apparecchiature ed "*expertise*" in grado di offrire ogni intervento chirurgico necessario



PIANO RIABILITATIVO

Non necessario

5. Aspetti assistenziali

La malattia solitamente si sviluppa nell'età adolescenziale/adulta, per cui generalmente i pazienti sono valutati e seguiti da un servizio di dermatologia non pediatrica. Nei casi ad insorgenza precoce il paziente, inizialmente seguito presso una struttura di dermatologia pediatrica, dovrà poi essere reindirizzato ai presidi di rete referenti per la malattia.

Transizione pediatrico/adulto: Indicare modalità operative

In toscana sono presenti ambulatori specialistici di dermatologia pediatrica in grado di supportare i pazienti nel percorso diagnostico terapeutico e di raccordarsi con il presidio di rete per gli adulti.

6. Controlli/monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

PREMESSA/INTRODUZIONE

La malattia ha un andamento cronico, con fasi di riacutizzazione (in particolare durante il periodo estivo) e fasi di remissione (solitamente nel periodo invernale). Per questo motivo, è utile un follow-up clinico periodico, che potrà essere adattato alla fase della malattia, con visite più frequenti nelle fasi di riaccensione e autocontrollo in caso di fasi di remissione. Non sono invece necessari esami strumentali a cadenze regolari.

Esame/procedura

Controllo clinico

Indicazioni

Riacutizzazione della malattia

ELENCO DEGLI SPECIALISTI DA COINVOLGERE

PREMESSA/INTRODUZIONE

La malattia di Darier è una malattia di competenza prevalentemente dermatologica. Può tuttavia essere utile una consulenza genetica in casi selezionati, tra cui la previsione di una gravidanza o nei casi dubbi.

Attraverso la storia del paziente è importante determinare la presenza di altri eventuali sintomi associati ed effettuare visita specialistica al fine di valutare il coinvolgimento tiroideo, polmonare, corneale (fotofobia e annebbiamento Lagali N) cardiologico e genito-urinario.

Le patologie neuropsichiatriche, ed in particolare i disturbi del tono dell'umore risultano più comuni rispetto alla popolazione generale, essendo presenti in circa il 20-30% dei pazienti (Dodiuk-Gad RP).

**Visita specialistica**

Consulenza genetica

altre visite specialistiche

Indicazioni

Previsione di gravidanza

vedi algoritmo

SVILUPPO DI DATASET MINIMO DI DATI**Dati anamnestici e di base**

Familiarità per malattie dermatologiche, manifestazioni cliniche compatibili

Dati legati al singolo controllo clinico

Presenza di manifestazioni cutanee specifiche

Eventi avversi alle terapie

Comorbidità

Qualità di vita

Terapia in atto

ELENCO INDICATORI DI PROCESSO E DI ESITO

Percentuale di pazienti in remissione clinica

Percentuale di pazienti con DLQI 0/1.



7. Algoritmo

